CORE
Metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
Provided by Tsukuba Repository

Molecular function of membrane-associated PRMT8 with dual catalytic activity as arginine methyltransferase and phospholipase

著者	金 俊達
内容記述	Thesis (Ph. D. in Biotechnology)--University of Tsukuba, (A), no. 5023, 2009.3.25 Includes bibliographical references (leaves 47-56)
発行年	2009
URL	http://hdl.handle.net/2241/111312

【209】

氏　名（国籍）	金（きむ）　俊達（じゅんだる）（韓　国）
学位の種類	博　士（生物工学）
学位記番号	博　甲　第　5023　号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	**Molecular Function of Membrane-associated PRMT8 with Dual Catalytic Activity as Arginine Methyltransferase and Phospholipase** （二重酵素活性を有する細胞膜接合タンパク質・PRMT8 の分子機能の解明）

主　査	筑波大学教授	農学博士	深　水　昭　吉
副　査	筑波大学教授	農学博士	馬　場　　忠
副　査	筑波大学教授	農学博士	小　林　達　彦
副　査	東京大学教授	博士（薬学）	柳　澤　　純

論文の内容の要旨

ヒトを含む多くの真核細胞のタンパク質は，転写・翻訳を経て，翻訳後修飾を受けることによってより多様な生理機能を発揮する。タンパク質アルギニンメチル化は翻訳後修飾の一つであり，アルギニン側鎖にメチル基を転移する反応である。

この反応は，S- アデノシルメチオニン（AdoMet）をメチル基供与体としてタンパク質アルギニンメチル基転移酵素（PRMT）によって触媒される。ヒト PRMT は触媒する形式の違いにより，モノメチル化アルギニンを経て非対称性ジメチルアルギニンの形成する Type Ⅰと，モノメチル化アルギニンを経て対称性ジメチルアルギニン形成を触媒する Type Ⅱに大別されている。アルギニンメチル化修飾はシグナル伝達や RNA プロセシング，転写制御，DNA 修復など幅広い細胞機能の制御に関与している。

最近同定された PRMT8 は，N 末端ミリスチル化依存的に細胞膜へ局在し，脳神経系に特異的な発現を示す PRMT である。著者は，その細胞機能を解析する第一歩として，PRMT8 のメチル基転移酵素活性を調べるため，原がん遺伝子・EWS タンパク質を基質としてその活性を確認した。本研究において，第二章で見出した知見は，PRMT8 がメチル基転移酵素活性を持ち，かつ Type Ⅰのメチル基転移形式の酵素であることを明らかにした世界で最初の発見である。また，第三章では，野生型 PRMT8 と GFP（Green Fluorescent Protein）の融合タンパク質をラット副腎髄質褐色細胞腫由来 PC12 細胞に強制発現させた後，神経成長因子（NGF）による形態変化を調べたところ，PRMT8 を発現させていない細胞に比べて，著しい神経突起の伸長が促進される興味深い結果が観察された。

一方，近年神経細胞の形態制御には様々な細胞内因子の関与が示唆されつつあるが，その中でもホスホリパーゼ D2（PLD2）の過剰発現によって NGF 依存的な PC12 細胞の神経突起伸長が著しく促進されることが報告されている。PLD2 はその活性中心に HxKxxxxD 配列（HKD モチーフ）を有し，細胞膜リン脂質を加水分解することで上記活性を発現することが知られている。著者は，同じ HKD モチーフが PRMT8 のメチル基転移酵素の活性中心付近に存在することを見出し，*in vitro* において PRMT8 はホスファチジルコリンを基質としてリパーゼ活性を有することや, PRMT8 の過剰発現による PC12 細胞の突起進展の促進活性には,

上記 HKD モチーフが必須であることを明らかにした。以上の結果から，PRMT8 の過剰発現による PC12 細胞の NGF 誘導性の突起進展の促進は，そのホスホリパーゼ活性依存的に引き起こされたものであることが強く示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

近年，様々な生命現象にタンパク質のアルギニンメチル化修飾が重要な役割を担っていることが明らかとなっている。第二章では，原がん遺伝子 EWS タンパク質が新規タンパク質アルギニンメチル基転移酵素（PRMT）である PRMT8 によって非対称的にジメチル化される事を明らかにした。PRMT8 は細胞膜に局在する唯一の PRMT であるが，これまでその生理的基質は不明であった。この結果は，細胞膜にもメチル化体の存在が報告されている EWS が，生理的基質の最有力候補であることを強く示唆するものであり，機能的にも重要な知見を与えると考えられる。また，第三章では，PRMT8 を強制発現させた神経系モデル PC12 細胞において, 神経成長因子（NGF）によって著しい神経突起の伸長が促進される興味深い結果を提示した。PRMT8 が非対称型アルギニンメチル化活性に加えて，更なる触媒活性としてリン脂質加水分解酵素活性有する可能性を発見したことから，PRMT8 がこれまで考えられてきた以上に多様な生命現象に関与していることが予想された。当該研究の，今後の更なる発展が期待される。

よって，著者は博士（生物工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。